WELTORGANISATION FUR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5:

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 92/16528

C07D 451/10, 451/14 A61K 31/46

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

1. Oktober 1992 (01.10.92)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP92/00489

(22) Internationales Anmeldedatum:

5. März 1992 (05.03.92)

(30) Prioritätsdaten:

P 41 08 393.8

15. März 1991 (15.03.91)

DE

(71) Anmelder (nur für AU CA GB): BOEHRINGER INGEL-HEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB US): BÖEHRINGER INĞELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BANHOLZER, Rolf [DE/DE]; Johann-Calvin-Straße 11, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE). BAUER, Rudolf [DE/DE]; Mainzerstraße 58, D-6531 Ockenheim (DE). REICHL, Richard [DE/DE]; Im Hippel 55, D-6535 Gau-Algesheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM KG; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ER (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), ER (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), ER (europ tent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent päisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Anderungen eintreffen.

(54) Title: NEW BI- AND TRICYCLIC AMINOALCOHOL ESTERS, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN ME-**DICAMENTS**

(54) Bezeichnung: NEUE ESTER BI- UND TRICYCLISCHER AMINOALKOHOLE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELN

(57) Abstract

New compounds having the formula (I): A-O-CO-Z, in which A and Z have the meanings given in the description, may be prepared by conventional processes; they are useful as active substances in medicaments.

(57) Zusammenfassung

Die neuen Verbindungen der Formel (I): A-O-CO-Z (die Bedeutung von A und Z ist in der Beschreibung erläutert) können nach üblichen Methoden hergestellt werden; sie eignen sich als Wirkstoffe für anticholinergener Arzneimittel.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT AU BB BE BF BG BJ BR CA CF CG CH CI CM CS DE*	Österreich Australien Barbados Belgien Burkina Faso Bulgarien Benim Brasilien Kanada Zentrale Afrikanische Republik Kongo Schweiz Cöte d'Ivoire Kamerun Tschechoslowakei Deutschland	Finaland Frankreich Gabon By Vereinigtes Königreich Guinea Griechenland Ungarn Friand Toltaien Japan Demokratische Volksrepubl Republik Korea Liechtenstein K Sri Lanka Luxemburg MC Monaco MC Madaeaskar	MN Mongolei MR Mauritanien MW Malawi NL Niederlande NO Norwegen PL Polen RO Rumänien RU Russische Föderation SD Sudan SE Schweden
DK ES	Dänemark Spanien	NG Madagaskar NI Mali	

Neue Ester bi- und tricyclischer Aminoalkohole, ihre Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln

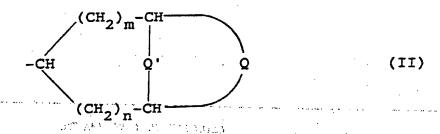
Die Erfindung betrifft neue Ester von bi- und tricyclischen Aminoalkoholen, die Herstellung dieser Verbindungen und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Die neuen Verbindungen entsprechen der Formel

$$A - O - CO - Z$$
 (I)

in der

A für die Gruppe



worin

m 0, 1 oder 2,

n 1 oder 2 bedeuten und $m + n \leq 3$ sind,

Q eine der zweibindigen Gruppen

-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-,

-CH

O oder -CH₂-Q"-(CH₂)_p
(p = O oder 1)

und

Q' die Gruppe =NR, die Gruppe =NRR' oder die Gruppe CH₂ darstellt, wobei R einen ggf. halogen- oder hydroxysubstituierten C₁-C₄-Alkylrest, R' einen C₁-C₄-Alkylrest bedeutet und R und R' gemeinsam auch einen C₄-C₆-Alkylenrest bilden können, und wobei im Falle der Quartärverbindungen der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions gegenübersteht (X^O),

und

Q" die gleiche Bedeutung wie Q' hat, ausgenommen CH₂, mit der Maßgabe, daß Q dann für -CH₂-Q"-(CH₂)_p- steht, wenn Q' CH₂ bedeutet,

ing By Arma Charlesonaise

Z für die Gruppe

$$R_2 - C - (III)$$

steht, August and Desire Season of worin

R₁ H, OH, CH₂OH, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy,

R₂ und R₃, die gleich oder verschieden sein können und von denen eines auch H sein kann,

(a) Phenyl, Furyl, einen mit Thienyl isoelektronischen aromatischen Rest,

C₅-C₇-Cycloalkyl, Pyridyl,

C₅-C₇-Cycloalkenyl oder,
insbesondere, wenn m

"是我的数据"。1011

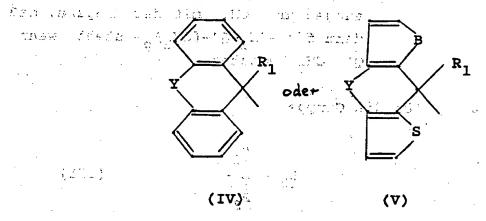
gleich O und/oder Q gleich

Classon Company - CH2-Q"-(CH2)prist; auch

Chasson Company Chienyl, Company

- contained (b) einen gegebenenfalls
- sauerstoffunterbrochenen aliphatischen
 Rest mit bis zu 20 C-Atomen, einen
 phenyl-, phenoxy+, thienyl-, furyl-,
 C5-C7-cycloalkyl- oder
 fluorsubstituierten
 C1-C6-Alkylrest bedeutet,
 - (c) die gesamte Gruppe III auch für einen tricyclischen Rest der Formel

E . TT #HILLEY . . .



oder einen Rest der Formel (1986):

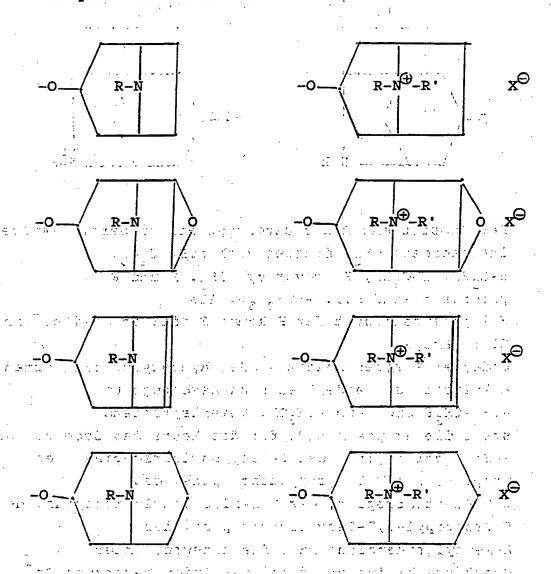
ideal of the grown straining of their costs



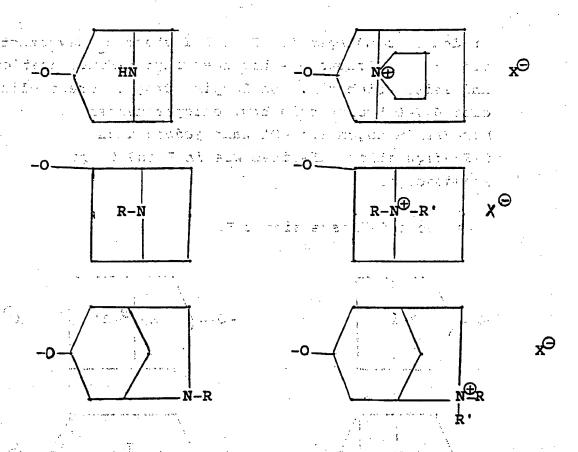
darstellen kann, wobei B S oder CH=CH,
R' das gleiche wie R und zusätzlich
Phenyl, Thienyl, Furyl, Thiazolyl,
Thiadiazolyl oder Methoxyphenyl, Y eine
Einfachbindung, ein O-oder S-Atom oder eine
der Gruppen -CH2-, -CH2-CH2-,
-CH=CH-, -OCH2- oder -S-CH2 und q 1, 2
oder 3 repräsentiert.

In den Verbindungen der Formel I steht R₂ bevorzugt für OH. Die Gruppe -OA hat bevorzugt α-Konfiguration und leitet sich z.B. von Scopin, Tropin, Granatolin oder 6,7-Dehydrotropin bzw. entsprechenden Nor-Verbindungen ab; -OA kann jedoch auch β-Konfiguration aufweisen wie in Pseudotropin, Pseudoscopin.

Entsprechende Reste sind z.B.



砂路は供 かつて

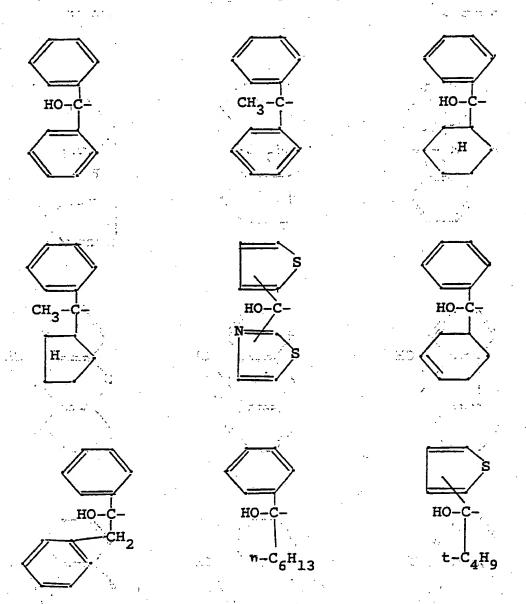


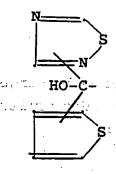
Der Substituent R ist bevorzugt ein niederer Alkylrest, insbesondere CH_3 , daneben auch z.B. C_2H_5 , $n-C_3H_7$, $i-C_3H_7$, R' bevorzugt CH_3 . R und R' gemeinsam sind z.B. $-(CH_2)_5$. Als Halogensubstituent für R kommt F oder in zweiter Linie C1 in Frage.

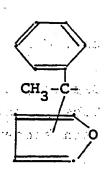
Bedeutet R einen halogen- oder hydroxysubstituierten Alkylrest, so handelt es sich bevorzugt um -CH2-CH2F bzw. -CH2-CH2OH. Dementsprechend steht die Gruppe A z.B. für die Reste des Scopins, des N-Ethylnorscopins, des N-Isopropylnorscopins, des Tropins, des N-Isopropylnortropins, des 6,7-Dehydrotropins, des N-B-Fluorethylnortropins, des N-Isopropyl-6,7-Dehydronortropins, des N-Methylgranatolins bzw. die entsprechenden Quartärverbindungen, wobei das Anion bevorzugt Br

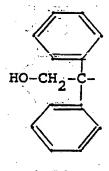
bzw. CH₃SO₃ ist.

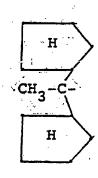
Die Gruppe Z kann beispielsweise folgende Bedeutungen haben, wobei die aromatischen Reste auch substituiert sein können, z.B. durch CH₃, OCH₃, F, Cl:

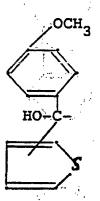


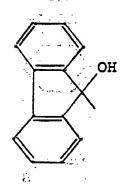


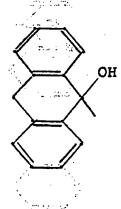


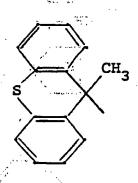


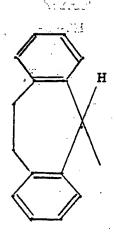


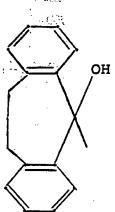


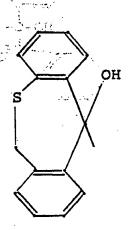


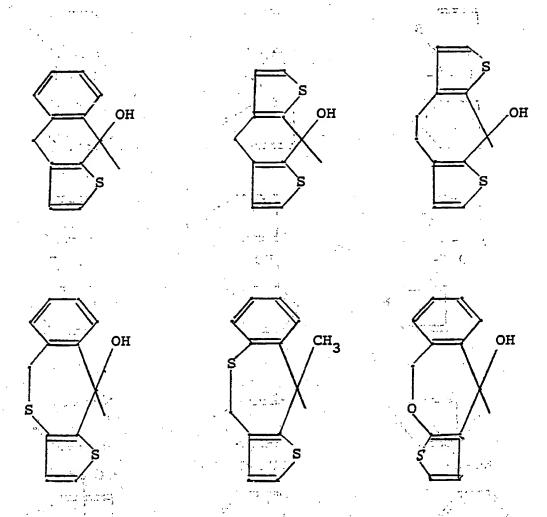




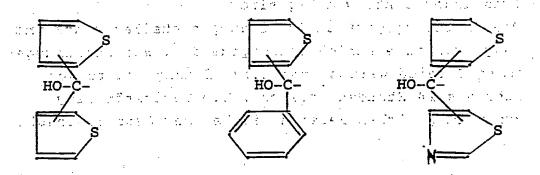




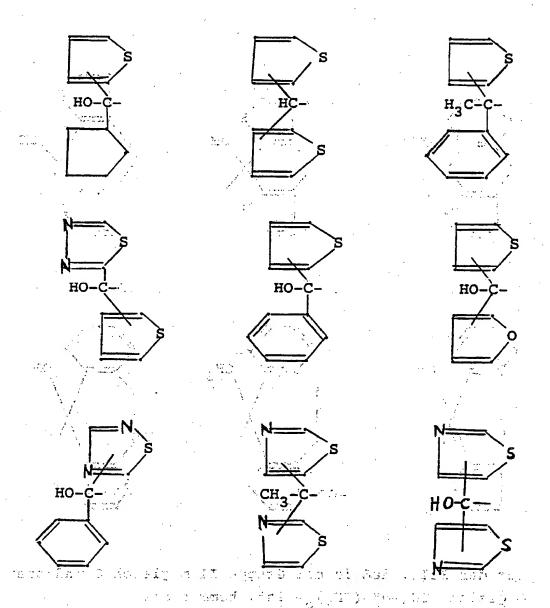




Für den Fall, daß in der Gruppe II m gleich O und/oder Q gleich $-CH_2-Q"-(CH_2)_p$ ist, kommen als zusätzliche Bedeutungen für die Gruppe III vor allem in Betracht:



夏·李广东北部。



Für die therapeutische Anwendung eignen sich besonders die Quartärverbindungen der Formel I, während die Tertiärverbindungen außer als Wirkstoffe auch als Zwischenprodukte wichtig sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen stark und lange wirksame Antich olinergika dar. Bei Dosierungen im µg-Bereich werden inhalativ Wirkungsdauern von mehr als 24 Stunden erreicht. Die Toxizität liegt zudem im gleichen Bereich wie bei dem Handelsprodukt

Ipratropiumbromid, während gleichzeitig die therapeutische Wirkung z. T. deutlich stärker ist.

Die neuen Verbindungen eignen sich, entsprechend ihrer Natur als Anticholinergika, z.B zur Behandlung von chronisch obstruktiver Bronchitis und (leichtem bis mittelschwerem) Asthma, ferner zur Behandlung vagal bedingter Sinusbradykardien.

Während sich bei Atemwegserkrankungen hauptsächlich

Während sich bei Atemwegserkrankungen hauptsächlich die inhalative Anwendung der neuen Wirkstoffe (insbesondere der Quartärverbindungen) empfiehlt, wodurch Nebenwirkungen weitgehend ausgeschaltet werden, erfolgt die Anwendung bei Sinusbradykardien vorzugsweise intravenös oder oral. Dabei erweist sich als vorteilhaft, daß die neuen Verbindungen die Magen/Darm-Motilität weitgehend unbeeinflußt lassen.

Für die Applikation werden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit bekannten Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu gebräuchlichen galenischen Zubereitungen verarbeitet, z.B. zu Inhalationslösungen, Suspensionen in verflüssigten Treibgasen, Liposomen bzw. Proliposomen enthaltenden Zubereitungen, Injektionslösungen, Tabletten, Dragrées, Kapseln, Inhalationspulvern zur Anwendung in üblichen Inhalationsgeräten.

ಕರ್ನಾಣ ಕರ್ಮಗಳಿಗೆ ಮಾಡಿಯ ಎಂದು ಕರ್ಮಗಳ ಕರ್ಮನ

180010018000 1 1 1 00 00 0

· 基础 · 经上下的 · 1000 1

Formulierungsbeispiele (Angaben in Gewichtsprozent): all yell with the Common Mixed to the appropriate to a little

1. Dosieraerosol - Telepholis and the transfer to

16 The Wirkstoff gemäß The Contract of the The same der Erfindungs of the late to the late to 0.005

Sorbitantrioleat 0.1

Monofluortrichlormethan und Difluordichlormethan 2:3

"Manana Angar" - 禁止はいらいは Sayaw - 12 gu 1 gu 1 gu 1 gu 1

The first of the second of the control of the terms of the second of the

Die Suspension wird in einen üblichen Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro Betätigung werden vorzugsweise 50 µl Suspension abgegeben. Der Wirkstoff kann gewünschtenfalls auch höher dosiert werden . 0.02 Gew. -%). Les on duferes seun en pu

2. Tabletten with set, a coldyst. 1, so will set

Wirkstoff gemäß der Erfindung 0.05 Kolloidale Kieselsäure 0,95 Milchzücker wierende negetefflemen 65,00 9 0 12 1 1 Kartoffelstärke 1 1 end 1 end domid 1 28,00 Polyvinylpyrrolidon 3,00 Na-Celluloseglykolat 2,00

Tuist with the thing of an action in the party of a total

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten von 200 mg verarbeitet.

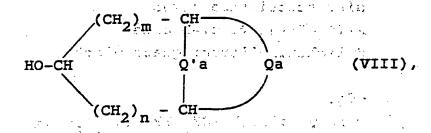
Die vorteilhaften Eigenschaften der neuen Verbindungen zeigen sich beispielsweise in der Hemmung der Broncholyse am Kaninchen (Acetylcholinspasmus i.v.). Nach intravenöser Gabe der neuen Wirkstoffe (Dosis 3 µg/kg i.v.) trat die maximale Wirkung nach 10 bis 40 Minuten ein. Auch am isolierten Organ, z.B. am Meerschweinchenileum oder -rektum konnte eine lange Wirkungsdauer für zahlreiche erfindungsgemäße Verbindungen gezeigt werden.

Zur Herstellung der neuen Verbindungen dienen an sich bekannte Verfahren.

Bevorzugt wird ein Ester der Formel

$$Z - CO - OR$$
 (VII),

worin Z die obige Bedeutung hat und R* für einen C₁-C₄-Alkylrest, vorzugsweise für Methyl oder Ethyl steht, mit einem Aminoalkohol der Formel



worin m und n die obige Bedeutung haben, Q'a NR' oder NH bedeutet, Qa die gleiche Bedeutung wie Q hat, mit der Einschränkung, daß im Fall Qa gleich $-CH_2-Q"-(CH_2)_p-Q"$ nur NR' bedeutet, und worin die OH-Gruppe sich in α - oder B-Stellung befindet, in Gegenwart eines üblichen Umesterungskatalysators umgeestert

18 6

oder

2.) ein reaktionsfähiges Derivat (R'" leicht abspaltbare Gruppe)

$$Z = CO - OR^{*}$$

der Säure Z-CO-OH, insbesondere ein Säurechlorid oder Imidazolid, mit einem Alkohol der Formel VIII, gegebenenfalls im Überschuß oder in Gegenwart eines tertiären Amins wie Triethylamin umgesetzt,

und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls

a) wenn Q'a NR' bedeutet, mit einem reaktionsfähigen Monoderivat X-R eines entsprechenden Alkans (X = Abgangsgruppe) quaterniert

ាស់ ខេត្ត ប៉ុន្តែងក្នុង ប្រជាពិធី មិននិសា សហរយៈកេត្តម ខេត្តនិស្សាវិទ្យាស្ថិន ខេត្តប្រ

b) wenn Q'a NH bedeutet, mit einem endständig disubstituierten Alkan

X-(C₄-C₆-Alkylen)-X ohne

Zwischenisolierung quaterniert

oder

c) wenn Q_a gleich -CH₂-NR'-(CH₂)_p- ist, mit einem reaktionsfähigen Monoderivat X-R quaterniert.

Alternativ können Ausgangsverbindungen quaterniert werden, in denen die Ausgangsverbindung VIII am Stickstoff statt R' bereits R in der Bedeutung "halogen- oder hydroxysubstituierter Alkylrest" enthalten.

م من الله النوار وا

x-n,

Die Umesterung nach Verfahren 1 wird in der Wärme in einem organischen Lösungsmittel, z.B. Toluol, Xylol, Heptan, oder in der Schmelze durchgeführt, wobei starke Basen wie Natriummethylat, Natriumethylat, Natriumhydrid, metallisches Natrium, als Katalysator dienen. Zur Entfernung des freigesetzten niederen Alkohols aus dem Gleichgewicht wird verminderter Druck angewendet, ggf. der Alkohol azeotrop abdestilliert. Die Umesterung erfolgt bei Temperaturen, die im allgemeinen 95°C nicht überschreiten. Häufig verläuft die Umesterung in der Schmelze günstiger. Die Umsetzung gemäß Verfahren 2 erfolgt in einem 🕟 📜 organischen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch, .das unter den Reaktionsbedingungen hinreichend inert ist, z.B. Aceton, Acetonitril, bei Temperaturen --zwischen etwa 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs.

មួនជាស្រុក បានមិន ស្រុក ដែលស្រុក ស្រុក ស្រុក

Aus Säureadditionssalzen der tertiären Amine kann man gewünschtenfalls mit geeigneten basischen Verbindungen in an sich bekannter Weise die freien Basen erhalten. Die Quaternierung wird in geeigneten Lösungsmitteln, etwa Acetonitril oder Acetonitril/Methylenchlorid vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt; dabei wird als Quaternierungsreagenz bevorzugt ein entsprechendes Alkylhalogenid, z.B. Alkylbromid, oder auch ein entsprechendes Sulfonsäurederivat, etwa ein Methan- oder Toluolsulfonsäurederivat, verwendet. Umesterungsprodukte mit Q' in der Bedeutung NH dienen als Ausgangsstoffe für diejenigen Verbindungen, in denen R und R' gemeinsam eine $C_A - C_6 - Alkylengruppe$ darstellen. Die Überführung in die tertiäre und dann quartare Verbindung erfolgt dann mit Hilfe geeigneter 1,4-, 1,5- bzw. 1,6-Dihalogenalkane ohne Zwischenisolierung.

and Line of the

Die Ausgangsstoffe können - soweit sie nicht schon
beschrieben wurden - analog zu bekannten Verbindungen
erhalten werden.

The first of the commence of the control of the con

Beispiele: Ludsh unique the arms lugt 1 File heart unique t

Di-(2-thienyl)glykolsäuremethylester aus
Oxalsäuredimethylester und 2-Thienylmagnesiumbromid;
Di-(2-thienyl)glykolsäureethylester aus
(2-Thienyl)glyoxylsäure und 2-Thienyllithium;
Hydroxy-phenyl-(2-thienyl)essigsäureethylester aus
Phenylglyoxylsäuremethylester und
2-Thienylmagnesiumbromid oder aus
(2-Thienyl)glyoxylsäuremethylester und
Phenylmagnesiumbromid.
Ähnlich können 2-Thienylglyoxylsäuremethylester und
Cyclohexyl- bzw. Cylopentylmagnesiumbromid umgesetzt

werden:

Auch für die Herstellung der Aminoalkohole stehen

Pseudoscopin kann nach M. Polonovski et al., Bull. soc. chim. 43, 79 (1928) erhalten werden.

A RAMEHTETE Verfahren zur Verfügung. Auf Auch der Die Ausschlein der Ausschleite der Ausschlei

Pseudotropenol kann aus dem Gemisch isoliert werden (fraktionierte Kristallisation bzw. Destillation), das z.B. nach V. Hayakawa et al., J. Amer.Chem.Soc. 1978, 100(6), 1786 bzw. R. Noyori et al., J.Amer.Chem.Soc. 1974, 96(10), 3336 erhalten wird.

N-Ethylnorscopin und N-Isopropylnorscopin können durch Hydrogenolyse aus den entsprechenden N-Alkylnorscopolaminen analog Banholzer DE-A P 3215933 hergestellt werden. 6-Methyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-α-ol läßt sich herstellen nach F.I.Carroff et al., WO 92/16528

J. Med.Chem. 30, 805 (1987),
7-Methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2α-ol nach J.R.
Pfister et al., J. Pharmac. Sciences 74, 208 (1985).

Ausgehend von 2- bzw. 3-Furylglyoxylnitril können über die daraus erhältliche 2- bzw. 3-Furylglyoxylsäure die entsprechenden Methylester auf übliche Weise hergestellt werden. Aus diesen werden wie beschrieben mit den metallorganischen Derivaten von 2-bzw. 3-Bromthiophen die entsprechenden Glykolsäureester erhalten. Die aus 2-, 3- oder 4-Halogenpyridin erhältlichen metallorganischen Verbindungen lassen sich mit 2- bzw. 3-Thienylglyoxylsäuremethylester zu den entsprechenden Glykolsäureestern umsetzen.

Thienylglykolsäureester, in denen der Thiophenring in 2- bzw. 3-Stellung Fluor enthält, werden z.B. ausgehend von 2-Fluor- bzw. 3-Fluorthiophen hergestellt (Bromieren zu 2-Brom-3-fluor- oder 2-Brom-5-fluorthiophen und, nach Überführung in entsprechende metallorganische Verbindungen, Umsetzung mit geeigneten Glyoxylsäureestern zu den Glykolsäureestern.

2-Fluorthiophen und 3-Fluorthiophen lassen sich analog Unterhalt, Arch.Pharm. 322, 839 (1989) zu den entsprechenden Glyoxylsäureestern umsetzen, die ihrerseits, wie schon beschrieben, mit z.B. 2- oder 3-Thienylderivaten, zu Glykolsäureestern umgesetzt werden können. Durch geeignete Auswahl der Komponenten lassen sich analog symmetrisch substituierte Di-thienylglykolsäureester herstellen.

Ein weiterer Weg bietet sich an analog der Benzoinkondensation und Benzilsäureumlagerung.

U. G. 13717

Di benötigten Säurechloride kann man aus den Säuren und Thionylchlorid erhalten, die Imidazolide aus den Säuren und Carbonyldiimidazol.

ប្រសិទ្ធិស ស្រុកប្រើស ដំប៉ូនិក្សាសមិត្តិការប្រើប្រើប្រើប្រើប្រឹក្សា ប្រើប្រឹក្សា ប្រឹក្សា ប្រឹក្សា ប្រើប្រឹក្សា ប្រើប្រឹក្សា ប្រើប្រឹក្សា ប្រើប្រឹក្សា ប្រើប្រឹក្សា ប្រើប្រឹក្សា ប្រឹក្សា ប្រឹកពី ប្រឹក្សា ប្រឹក្

All points of the restrict of the second of a content of the conte

ចូលរិបាលថា បំបាប់ថា នេះខាងជាប់ខ្លាំ បាត់សុខ្លាលលើបាលសម្រេច ប្រើស្តេច សុខប៉ុស្សស្ថិត កាត់ការដើរ។ នេះ ប្រែការដែល នេះ ប្រើប្រើប្រើប្រើប្រើប្រើប្រើប្រើប្រើប្រឹក្សា ក្រុមិន ប្រើប្រើប្រឹក្សា ប្រធានបានប្រើប្រឹក្សា ប្រើប្រឹក្សា ប្រើប្រឹក្សា ប្រើប្រឹក្សា ប្រើប្រឹក្សា ប្រឹក្សា ប្រឹក ប្រឹក្សា ប្រឹក ប្រឹក្សា ប

ాతంది. మైగమ్మకా కొండుకోంది. మహి జనీక దైవ గ్రామం ప్రామెక్స్ కార్ట్ కొన్నారు. మూర్పు గ్రామం Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

Benzilsäurescopinester-methobromid

 a) Benzilsäurescopinester aus α-Chlordiphenylessigsäurechlorid und Scopin

In eine Lösung von 31,0 g (0,2 mol) Scopin in 60 ml wasserfreiem Pyridin werden bei 0°C innerhalb von 50 min. unter Rühren 26,5 g (0,1 mol) α-Chlordiphenylessigsäurechlorid gegeben. Nach beendeter Zugabe wird 4 Stunden ohne Kühlung gerührt und die Mischung danach 24 Stunden stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wird das ausgefallene Scopinhydrochlorid abgesaugt. Die abgetrennte Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in einem Gemisch aus 600 ml Wasser und 15 ml konz. Salzsäure gelöst und 10 min. auf ca. 80°C erhitzt. Bei einer Temperatur unter 20°C wird Natriumcarbonat zugegeben, bis pH 9 erreicht ist. Der Benzilsäurescopinester wird mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen und Behandeln mit Aceton erhält man ein weißes Kristallisat, Fp. 182-3°C (Zers.), Ausbeute 31,8 g (87 % d.Th.).

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen der Titelverbindung, die in üblicher Weise in das Hydrochlorid, Fp. 256°C (Zers.; aus Ethanol) übergeführt werden kann.

ATT 1、AL M.

C 15 (2.12) (18.68/25)

b) Benzilsäurescopinester aus Benzilsäureimidazolid und Scopin

Eine Suspension von 7,13 g (0,046 mol) Scopin und 3,2 g (0,0115 mol) Benzilsäureimidazolid in 50 ml Aceton wird zum Sieden erhitzt. Nach ca. 10 min. werden dann allmählich weitere 9,6 g (0,0345 mol) Benzilsäureimidazolid hinzugegeben. Nach beendeter Umsetzung wird mit Eis/Kochsalz abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt. Es kann in das Hydrochlorid, Fp. 256°C (Zers.; aus Ethanol), übergeführt werden. Ausbeute 8,9 g, 53% d.Th.).

c) Benzilsäurescopinester-methobromid

redede other: "? - I dom et graft de ula flat domin e

Zu einer Suspension von 5,48 g (0,015 mol)
Benzilsäurescopinester in 120 ml Acetonitril und
20 ml Tetrachlorkohlenstoff werden 7,12 g (0,075
mol) Methyl bromid, in Aceton gelöst, gegeben und
unter leichtem Überdruck bis zur vollständigen
Umsetzung stehen gelassen. Die ausgefallenen
Kristalle werden abgesaugt, mit kaltem
Acetonitril, dann mit Diethylether gewaschen und
nach dem Trocknen (bei 40°C unter vermindertem
Druck) aus Methanol/Ether umkristallisiert, Fp.
200°C (Zers.).

Elementaranalyse und Spektrum bestätigen das Vorliegen der gewünschten Verbindung.

చినకి ఎంకుంటుడి) కొనికింది. నేకి ఎక్కువిగు కెరికికికిందు దేశిన ఉన్నాయి.

ారం కోలో మీరుకు ఈ మనవామి. జూర్ప్ కారుక్రాముగ్రామంకో

Lara nor or a con . When the Tables, w

54: + 5 12 1 1 ×

Beispiel 2

1-N-B-Fluorethylnorscopolamin-methobromid

a) 1-N-B-Fluorethylnorscopolamin-hydrochlorid

Ein Gemisch aus 16,3 (0,05 mol) 1-Norscopolaminhydrochlorid, 6,3 g (0,05 mol) 2-Bromfluorethan, 10,6 g (0,1 mol) Natriumcarbonat und 100 ml Acetonitril wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach werden nochmals 6,3 g (0,05 mol) 2-Bromfluorethan und 5,3 g (0,05 mol) Natriumcarbonat zugegeben und weitere 24 Stunden erhitzt. Schließlich werden nochmals 3,2 g (0,025 mol) 2-Bromfluorethan und 2,7 g (0,025 mol) Natriumcarbonat zugegeben und weitere 48 Stunden erhitzt. Man saugt ab und dampft die Lösung ein. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser geschüttelt und die Methylenchloridphase über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Methylenchlorids erhält man einen öligen Rückstand, der auf übliche Weise zum Hydrochlorid umgesetzt wird. Aus Methanol/Ether erhält man 13,1 g weiße Kristalle (70,4 % d.Th.), Fp. 197-8°C

b) Umsetzung zum Methobromid

things against the triber of

^{7,0} g (0,021 mol) des aus dem nach a) erhaltenen
Hydrochlorid auf übliche Weise freigesetzten Amins
werden in 20 ml abs. Acetonitril mit 9,9 g (0,104
mol) Methylbromid während 6 Tagen bei leichtem

· Sala Steam The

t and was to the continue that the property was the same of the continue of

in the second of the second second second second

Überdruck umgesetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden aus Methanol/Ether umkristallisiert. 3,9 g weiße Kristalle, Fp. 194°C (Zers.). Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen der Titelverbindung.

Beispiel 3

Mandelsaurescopinester-methobromid

155,2 g (1,0 mol) Scopin werden in 200 ml abs.

Methylenchlorid gelöst und dazu 116,9 g (0,55 mol)

Acetylmandelsäurechlorid, gelöst in 100 ml abs.

Methylenchlorid, getropft (bei 20°C innerhalb 1

Stunde). (Das Acetylmandelsäurechlorid erhält man aus

Acetylmandelsäure und Thionylchlorid). Nach einer

Stunde wird das ausgefallene Scopin-hydrochlorid

abgetrennt, die Methylenchloridlösung mit Wasser

extrahiert und getrocknet.

Die vereinigten Wasserphasen werden mit
Natriumcarbonat alkalisch gemacht, mit Methylenchlorid
extrahiert und die Methylenchloridphase getrocknet.

Aus den vereinigten Methylenchloridlösungen wird das
Lösungsmittel abdestilliert. Die zurückbleibende Base
wird auf übliche Weise in das Hydrochlorid überführt.
Nach Umkristallisieren aus Acetonitril erhält man
124,6 g (67,7 % d.Th.) weiße Kristalle, Fp. 207°C
(Zers.).

రమమ్మ్ రాష్ట్రానిక్ లేదేవ్రభాశక్తా ఈ ఇద్దారు. కినేట్

And the control of the second of the control of the second of the second

27,5 g (0,075 mol) der so erhaltenen Acetylverbindung werden in 110 ml 20proz. Salzsäure 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Unter Kühlen wird die Reaktionslösung alkalisch gemacht und der

Mandelsäurescopinester mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird auf übliche Weise das Hydrochlorid hergestellt.

Aus Methanol/Ether erhält man 22,5 g (92,4 % d.Th.) weiße Kristalle, Fp. 141-2°C.

10,7 g (0,037 mol) des auf übliche Weise aus dem Hydrochlorid freigesetzten Esters werden in Acetonitril mit 17,58 g (0,185 mol) Methylbromid unter leichtem Überdrück 40 Stunden stehen gelassen.

Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit kaltem Acetonitril gewaschen und aus Methanol/Ether umkristallisiert. 10,0 g (70,4 % d.Th.) weiße Kristalle, Fp. 223°C (Zers.).

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen der Titelverbindung.

Beispiel 4

Xanthen-9-carbonsaure-scopinester-methobromid

a) Zu einer Lösung von 15,5 g (0,1 mol) Scopin in 50 ml Aceton werden bei 20°C gleichzeitig eine Lösung von 11,1 g (0,11 mol) Triethylamin in 20 ml Aceton und 26,9 g (0,11 mol) Xanthen-9-carbonsäurechlorid (aus Xanthen-9-carbonsäure und Thionylchlorid) in 80 ml Aceton getropft. Nach 4 Stunden werden weitere 1,1 g (0,01 mol) Triethylamin und 2,69 (0,011 mol) Xanthen-9-carbonsäurechlorid zugegeben. Nach 4 Tagen wird abgesaugt und aus der Lösung das Lösungsmittel abdestilliert.

Zum Rückstand wird Natriumcarbonatlösung gegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische

C. 网络黑色特色性病

Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert. Aus dem Rückstand erhält man in üblicher Weise das Hydrochlorid des entstandenen Kanthen-9-carbonsäurescopinesters; weiße Kristalle aus Acetonitril/Ether, Fp. 223°C (Zers.); Ausbeute 21,8 g.

b) Aus einer ausreichenden Menge des entsprechend a) erhaltenen Hydrochlorids wird in üblicher Weise die Base freigesetzt. 36,3 g (0,1 mol) davon werden in einer Lösung von 47,5 g (0,5 mol) Methylbromid in 49 g Acetonitril 24 Stunden unter leichtem Überdruck umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton/Ether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 44,0 g (95,8 % d.Th.), weiße Kristalle, Fp. 139°C. Die Kristalle enthalten 0,5 mol Ethanol. Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen der Titelverbindung.

Entsprechend den vorstehenden Beispielen können auch die anderen erfindungsgemäßen Verbindungen erhalten werden. Die Verbindungen schmelzen unter Zersetzung.

ా ఉంది. ఇక కొంటుకు కొంటి కోట్ కొంటుకు ఇంది ఎక్కు కొంటుకు కొట్టికే కొంటు కోట్ కొంటుకు కొట్టి కొంటుకు కొట్టికి అంది కొంటుకు కొంటుకు కొంటుకు కొంటుకు కొ బ్యాంక్ కొట్టి కొట్టికి కొట్టుకు కొంటుకు కొట్టికి కొట్టికి కొట్టికి కొట్టికి కొట్టికి కొట్టికి కొట్టికి కొట్టి కొట్టి కొట్టికి కొట్ట

reu en e bom digrennfor kropt ing it is flat indigebook

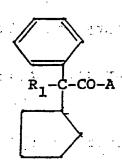
r na dre goden i kom kom mark mana kana kana kana di kana kana kana di kana kana kana kana kana kana di kana k

ా ఆముద్దుడు. ఈ కారుడు 1 కారాజింట్లో గ్రామంలో గ్రామంలో ఉంది. అయిందిన మేదు గ్రామంలో కానా కారు కురుకు కామక్కుకు కారణకు మండికి కోస్తుకు కారణకు కాట్లో కామకు కాట్లో కోస్తుక్కు కోస్తుక్కు కోస్తుక్కు క

The state of the s

political property of the atletic service of the Silver of S

TABELLE I



Nr.	R ₁		· : : : : : : : : : : : : : : : : : : :	Fp.[°C]
	ОН	3α- Tropanyl-methobromid	Ü	275-6
185 2	ОН	3α- Tropanyl-B-fluorethobromid		205-6
3	н	3a-N-Ethyl-(6B,7B-Epoxy)- nortropanyl-methobromid		228
4	H	3a-N-Propyl-(6B,7B-Epoxy)- nortropanyl-methobromid		206-7
5	н	3α-N-Isopropyl-(68,76-Epoxy)- nortropanyl-methobromid		218
6	Н	3α-(6β,7β-Epoxy)- tropanyl-methobromid		207
7	H	3α-(6 ,7 -Dehydro)tropanyl- methobromid		226-8

Nr.	R ₁	A	Fp.[°C]
8	Н	3α-Tropanyl-methobromid	275-6
9	н	3α-N-Ethyl-nortropanyl-methobromid	256-7
10	H	(-)-3α-N-Isopropylnortropanyl-	
		methobromid	256
11	н	(+)-3α-N-Isopropylnortropanyl-	
•		methobromid	256
12	H	3α-Nortropanyl-8,l'-	
Commission and and Section 1	e ingele	pyrrolidinium-bromid	267-70
13 0 - 1 T	н	(+)-3α-Tropanyl-methobromid	278-81
7 × 1.75	H	(-)-3α-Tropanyl-methobromid	278-81

og paga kati sinah kito katisa katika bi Kalangan sababah tipa bigah bansa

n ann a Galessa (agre e praetssar)

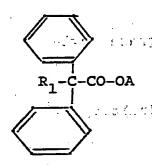
ú

and the Constitution of the Constitution of

TABELLE II

Litable arrest

Carlos Land



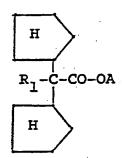
Nr.	R ₁	A .	Fp.[°C]
1	ОН	3α-N-Isopropylnortropanyl-	
		methobromid	258
2	ОН	g man signal in the control of a same and a same a same a same a same a same	•
		methobromid	203
3	ОН	3α-N-Ethylnortropanyl-	
		methobromid	269
4	OH	3α-Tropanyl-ethobromid	258
5	ОН	3α-(6B,7B-Epoxy)tropanyl-	
		methobromid	200
6	ОН	$3\alpha-N-Ethyl-(6B,7B-Epoxy)-$.
		nortropanyl-methobromid	220-1
7	ОН	3α-(6B,7B-Epoxy)-N-isopropyl-	
		nortropanyl-methobromid	234-5

Som The Cat

	Nr.	Rı	A A A A A A A A A A A A A A A A A A A		Fp.[°C]
	· : 8	ОН	3α-N-Methylgranatanyl-	.#	in with
			methobromid		249
	9	ОН	3α-N-Isopropylgranatanyl- methobromid		219–20
	•			,	219-20
	10	OH	3α-(6 ,7 -Dehydro)tropanyl- methobromid		207-8
	11	H	$3\alpha-(6,7]$ -Dehydro)tropanyl-		
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	,	methobromid	٠.	214-5
Yasindani dayasang sem	-12	OH ·	3α-(6,7 -Dehydro)-N-isopropyl	nas a as as is says	
			nortropanyl-methobromid		223
	13	H	3α-Nortropanyl-8,1		•
-			pyrrolidinium-bromid	F. 174	231-2
			de Parent May 11 de centre.		
			ಗಿತ್ತಿ ಗುವಾತ್ತವಳಿಗೆ ರವಸ್ಥೆ ಕ್ರೌಗಿತ ಕ್ಲಾಡಿಕ		: :
	C Train		រាំងនៃខេត្តកាន់ជន្លេចក		
·	:27		ក្នុង សេចបើក្រុម ្យែក្នុងស្ពាធនា ក E		
	2, F. a.		్ ఎక్కావరికో (కృశారాజ్మెక్స్) ఉంది. సంగారం మండలు ప్రశాస	W II	7
÷			en e	m m	•
	A way has		time or comeditive for the con-		

cost=w fy.spi of afters
construction=dft;

TABELLE III



Nr.	Rı	A		Fp.[°C]
1,	н	3α-(6ß,7ß-Epoxy)-tropanyl- methobromid	,	213-4
2	Ħ	3α-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl- propargochlorid		204-5
3.	Ħ	3α-N-Ethyl-(66,76-Epoxy)- nortropanyl-methobromid		201
4	н	3α-(6 ,7 -Dehydro)tropanyl- methobromid		238-9
5	H	3α-Tropanyl-methobromid	•	203-5
.6 	OH	3α-(6β,7β-Epoxy)tropanyl- metho-methansulfonat	;	

Mental Wil

BARRIET CHOICE BAR

TABELLE IV

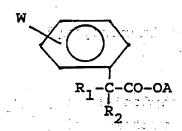
e of the Europe Course of the Section of the Sectio

	Nr.	R ₁	A	Fp.[°C]
It the money tran	1	Н	3α-(68,78-Epoxy)-N-n-propyl	**************************************
÷ •• '			nortropanyl-methobromid	213-4
	2	H	3α-(6B,7B-Epoxy)-N-isopropyl-	
- (\$\)	3 T.F		nortropanyl-methobromid	242
	3	н	$3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-N-ethyl-$	
	51 %		nortropanyl-methobromid	217
	4	H	3α-(6β,7β-Epoxy)tropanyl-	
	2:1	-	methobromid (mit Kristallether)	139
£ •	5	н	3α-(6β,7β-Epoxy)tropanyl- ethobromid	128-31
	6	Н	3α-Tropanyl-ethobromid	212-3
	7	ОН	3α-N-Isopropylnortropanyl-	
			metho-methansulfonat	229-32

Nr.	R ₁		Fp.[°C
	77	2	•
8	H	3α-N-Isopropylnortropanyl-	. 104 5
		methobromid	184-5
9	H	3α-(6.,7Dehydro)-N-isopropyl-	
		nortropanyl-methobromid	259
10 .	н	3α-(6 ,7 -Dehydro)-tropanyl-	
•	•	methobromid	237-8

· 1987年 / 1984年 / 198

Tabelle V



Nr.	R ₁	R ₂	W	A	Fp[°C]
1	ОН	н	H	3α-(6β,7β-Epoxy)- tropanyl-methobromid	223
2	сн ₂ он	н	H	3α-(6β,7β-Epoxy)- tropanyl-ethobromid	190
3	H	Cyclo- heptyl	H	3α-(6B,7B-Epoxy)- tropanyl-methobromid	242
4	н	Cyclo- heptyl	Н	3α-(6B,7B-Epoxy)- tropanyl-propobromid	215-6
5	-C ₅ H ₈ -		н	3a-(6B,7B-Epoxy)- tropanyl-methobromid	223-4
6	Сн ₂ Он	н	Н	3a-(6B,7B-Epoxy)-N-(B-fluorethyl)-nor-tropanyl-methobromid	194
7	сн ₂ он	H	H	3α-(6B,7B-Epoxy)-N-(β-hydroxyethyl)- nortropanyl- methobromid	211
8	ОН	C ₆ H ₄	4-F	3α-Tropanyl- methobromid	220-1

Nr.	R ₁	R ₂	W	A	Fp[°C]
9	-C ₅	н ₈ -	Н	3α-Tropanyl- methobromid	287-9
10	-C ₅	H ₈ -	H (12.50)	3α-N-Isopropyl- nortropanyl- methobromid	263
11	-C ₆ 1	H ₁₀ -	н	3α-N-Isopropyl- nortropanyl- methobromid	261
12	OH	C ₆ H ₁₁	H	3α-(6,7-Dehydro)- tropanyl-methobromid	233-5
13	Ħ		3-CH ₃	3α-N-Isopropyl- nortropanyl- methobromid	252-4
•	r*			Company Disk #	
14	H	C ₅ H ₉	3-CH ₃	3a-Nortropanyl- 8,1'-pyrrolidinium- bromid	224-6
		- Ligas north		ent, £2+245 (12)	

Hayonya salam ing mg All Wells

Property of the state of the st All the second of the second

Burney Bonker State Sign of Agency "我们就是我们的,我们就是我们的。""我们就是我们的。"

A section of the section

Profession

1 1 %

. 1:17

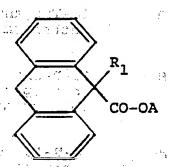
3 - 1.3 L

WARRIOTT LINE

Tabelle VI

Verbindungen der Formel

Nr. A

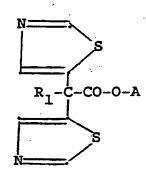


Fp.[°C] (Augustata Maria) - August $3\alpha = (6B, 7B-Epoxy)-tropanyl-$ 1 methobromid . H2O H 176 2 3a-Tropanyl-methobromid 3α-(6,7-Dehydro)-tropanylmethobromid OH $3\alpha-(N-\beta-Fluorethyl)-nortropanyl-$ 4 methobromid H 5 3a-Tropanyl-B-fluorethobromid OH $3\alpha-(N-Isopropyl)-granatanyl-$ 6 methobromid H 7 3α-(N-Isopropyl)-nortropanylmethobromid H 8 $3\alpha-(6\beta,7\beta-\text{Epoxy})-\text{N-isopropyl-}$ nortropanyl-methobromid OH 9 $3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-N-ethylnor$ tropanyl-methobromid OH 10 $3\alpha-(N-Ethyl)-nortropanyl$ methobromid OH 11 $3\alpha-(N-Methyl)-granatanyl-$ CH₃ methobromid

N. J. W. 1997

Tabelle VII

Verbindungen der Formel



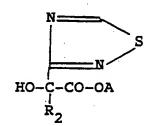
Nr. A [Manual Pr.[°C]

 $3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl$ methobromid 2 $3\alpha-(6,7-Dehydro)-tropanyl$ methobromid $3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl$ methobromid Methyl $3\alpha-(6,7-Dehydro)-tropanyl-$ 4 $Y_{ij} = Y_{ij}$ methobromid Methyl $3\alpha-(6\beta,7\beta-\text{Epoxy})-\text{tropanyl}$ methobromid OH 3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-6 methobromid OH ·

学位的中部分31

Tabelle VIII

Verbindungen der Formel



Nr.

A

 R_{2}

Fp.[°C]

1	3α-(6ß,7ß-Epoxy)-tr	opanyl-	
	methobromid		Phenyl
2	3α-(6,7-Dehydro)-tr	opanyl-	
	methobromid		Phenyl
3	3a-(6B,7B-Epoxy)-tr	opany1-	
÷	methobromid		Cyclopentyl
4	3α-(6,7-Dehydro)-tro	opanýl-	
	methobromid	Timoviorion	3-Thienyl
5	3c-Tropanyl-methobro	omid considerations of microscopies of the considerations of the c	3-Thienyl
6	3α-(N-Methyl)-granat	anyl-Syle(-(-a)-	3. 3. · · · · · · · · · · · · · · · · ·
	methobromid	01.76 1.05.25 .25.25. 17.7 -(9.7.689.47.25.2)-	3-Thienyl
		Elmotification	•
		to the state of the first of the first of	

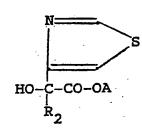
មានស្រុងស្រែកមានជាស្ថិត្តិស្ថាក្សាក្សាក្រុង

47.00

Tabelle IX

J. P. 18 2 1 20

Verbindungen der Formel



Nr.

A

R₂

Fp.[°C]

1	3a-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl-	+
	methobromid	Phenyl
2	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-	4.T.
	methobromid	Phenyl
3	3α-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl-	u s j
	methobromid	Cyclopentyl
4	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-	3.7°
,		3-Thienyl
5	3α-Tropanyl-methobromid	3-Thienyl
6	3α-(N-Methyl)-granatanyl-	
	methobromid	3-Thienyl

LANCE OF

Fp.[°C]

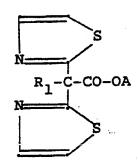
STATE OF THE STATE OF

Nr.

Tabelle X

LEST OF THE PERCHAPTERS

Verbindungen der Formel



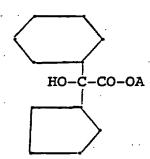
1 3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanylmethobromid H
2 3α-(6,7-Dehydro)-tropanylmethobromid H
3 3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanylmethobromid Methyl

4 3α-(6,7-Dehydro)-tropanylmethobromid Methyl

5 3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanylmethobromid OH
6 3α-(6,7-Dehydro)-tropanylmethobromid OH

Tabelle XI

Verbindungen der Formel

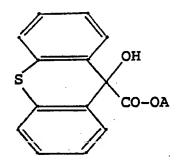


Nr. A Fp.[°C]

 $3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl-$ 1 methobromid $3\alpha-(6,7-Dehydro)-tropanyl-$ 2 methobromid $3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl-$ 3 ethobromid $3\alpha-(6,7-Dehydro)-tropanyl$ ethobromid 5 3α -Tropanyl methobromid 3α-(N-Methyl)-granatanyl-6 methobromid

Tabelle XII

Verbindungen der Formel



Nr. A Fp.[°C]

1	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl- methobromid
2	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl- methobromid
3	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl- ethobromid
4	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl- ethobromid
5	3α-Tropanyl Signature and Sig
6	3α-(N-Methyl)-granatanyl- methobromid

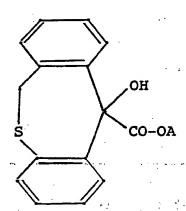
Tabelle XIII

THE SECTION OF THE SECTION

Verbindungen der Formel

1911 to 1

inger saletine."



Nr. A ... Fp.[°C]

inside vit

1 10 1 15 17 17

· 这一点,是一个大块的一种的。

1 3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanylmethobromid
2 3α-(6,7-Dehydro)-tropanylmethobromid
3 3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanylethobromid
4 3α-(6,7-Dehydro)-tropanylethobromid
5 3α-Tropanyl
methobromid
6 3α-(N-Methyl)-granatanylmethobromid

R₂

Fp.[°C]

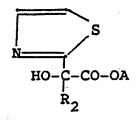
ASSESSED TO SE

Nr.

Tabelle XIV

Quartärverbindungen der Formel

ACTAL CAR S



· A

1 $3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl$ methobromid 2-Thienyl 2 2 3α-Tropanyl-methobromid 2-Thienyl $-3\alpha-(6,7-Dehydro)-tropanyl-\cdots$ methobromid 2-Thienyl 4 3a-(N-B-Fluorethyl)-nortropanyl-methobromid 2-Thienyl 3c-Tropanyl-B-fluorethobromid 2-Thienyl 5 3α-(N-Isopropyl)-granatanyl 6 methobromid 2-Thienyl 7 3α-(N-Isopropyl)-nortropanylmethobromid 2-Thienyl $3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-N-isopropyl-$ 8 nortropanyl-methobromid 2-Thienyl 3a-(6B,7B-Epoxy)-N-ethylnor-9 tropanyl-methobromid 2-Thienyl 3α-(N-Ethyl)-nortropanyl-10 methobromid 2-Thienyl 11 $3\alpha-(N-Methyl)-granatanyl$ methobromid 2-Thienyl

Fp.[°C]

Nr.	A	R ₂
12	3α-(6B,7B-Epoxy)-N-B-fluor-ethyl	경기관립 (2) 가∱·설립_ (4)
	-nortropanyl-methobromid	2-Thienyl
13	$3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-N-n-propyl-$	
	nortropanyl-methobromid	2-Thienyl
14	3α -Tropanyl-B-hydroxyethobromid	2-Thienyl
15	3α-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl-	
. ;-	methobromid	Phenyl
16	3α-Tropanyl-methobromid	Phenyl
17	3α-(N-β-Fluorethyl)-	
	nortropanyl-methobromid	Phenyl
18	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-	en e
· _′ ·	methobromid	Phenyl
19	3α-(N-Ethyl)-nortropanyl-	•
ş-	methobromid	Phenyl
20	3α-(N-Isopropyl)-nortropanyl-	
	methobromid	Phenyl
21	3α-Tropanyl-ethobromid	Phenyl
22	3α-(N-Ethyl)-nortropanyl-	[©] th [®] ₹
	ethobromid	Phenyl
23	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-	1.50
	ethobromid	Phenyl
24	3c-Tropanyl-B-fluorthobromid	Phenyl
25	3α-Tropanyl-methobromid	Cyclohexyl
26	3a-(N-B-Fluorethyl)-nortropanyl-	
	methobromid	Cyclohexyl
27	3α-Tropanyl-β-fluorethobromid	Cyclohexyl
28	3α-Tropanyl-methobromid	Cyclopentyl
29	3α-Tropanyl-ethobromid	Cyclopentyl
30	3α-(N-Ethyl)-nortropanyl-	n san
	methobromid	Cyclopentyl
27	3α-(N-Isopropyl)-nortropanyl-	ol orohomel r
31		Cuclopontul
	methobromid	Cyclopentyl

a shat€CA

 $\tilde{\mathcal{R}} \supseteq \pi$

Nr. A R₂ Fp.[°C]

32	3α -Tropanyl-ß-fluorethobromid	Cyclopentyl
33	3α-(N-B-Fluorethyl)-nortropanyl-	Cyclopentyl
	methobromid	
34	3α(6,7-Dehydro)-tropany1-	A Section of the sect
	metho-methansulfonat	2-Thienyl
35	3B-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl-	
	methobromid	2-Thienyl
36	3B-Tropanyl-methobromid	2-Thienyl
37	3B-(6,7-Dehydro)-tropanyl-	
	methobromid	2-Thienyl
38	3a(6,7-Dehydro)-tropanyl-	
	methobromid	3-Thienyl
39	$3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl-$	
	methobromid	3-Thienyl
40	(+)-Enantiomeres von Nr. 1	
41	(-)-Enantiomeres von Nr. 1	jam di
42	$3\alpha-(6\beta,7\beta-Epoxy)-tropanyl-$	T1 (1)
	methobromid	2-Furyl
43	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-	gen i State de la companya de la co Companya de la companya de la compa
	methobromid	2-Furyl
44	3α-Tropanyl-methobromid	2-Furyl
45	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl	
	methobromid	2-Pyridyl
46	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl	
	methobromid	2-Pyridyl
47	3a-Tropanyl-methobromid	2-Pyridyl
48	3α-Tropanyl-methobromid	3-Thienyl
49	$3\alpha-(6,7-Dehydro)-tropanyl$	
-	methobromid	Cyclopentyl

ETTO RELIEF

Fp.[°C]

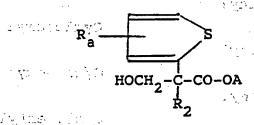
	Nr.	A		R ₂
	metho	/B-Epoxy)-trop		Cyclohexyl
	•	Dehydro)-trop bromid	anyl	Cyclohexyl
	52 3α-(6B,7	B-Epoxy)-trop bromid	anyl	Cyclopentyl
			·	,
*	.!			
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		Markship (s. 1900)	
			ing prangsa ing S Samananang	
			en e vitaliste. Parkinger	
ិត្តបាន ស រាជា ស		o secon		
in the second			r du San Greng Sudakan	var.
Tyru an i	ిక్ _{ప్} డు ు ముంగ్ కేస్తుం ది. మార్క్ జిక్కార	**	ogen til godkum. Så tolkking	
		•	tado en la sec	urwaran da ka
	to the active i			
::			្រាស់ ។ ប្រជាជនមាន សូមមន្ត្រី ស្រីក្រុង ។ សូមមន្ត្រី ស្រីក្រុង ។ សូមមន្ត្រី សូមមនុស្ស	Contraction of the second
1241 ^M + 2				
	· ·		A	
	e digaM V Eknerik			Symple of Egyptical
المسي فقط الربيان المواقل			anders of the second	ing the second of the second o

La Take Walter

TRANSPORT OF

Tabelle XV

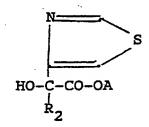
Verbindungen der Formel



R Fp.[°C] Nr. A R_2 $3\alpha-(6\beta,7\beta-\text{Epoxy})-\text{tropanyl}-$ 5-Methyl 1 2-Thienyl methobromid 2 $3\alpha-(6,7-Dehydro)-tropanyl-$ 2-Thienyl 5-Methyl methobromid 3 3α-Tropanyl-methobromid 2-Thienyl 5-Methyl 2-(5-Methy1)- $3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl$ methobromid thienyl 5-Methyl 5 $3\alpha-(6,7-Dehydro)-tropanyl-$ 2-(5-Methy1)methobromid thienyl 5-Methyl б 3α-Tropanyl-methobromid 2-(5-Methyl)thienyl 5-Methyl 2-Thienyl 7 $3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl-$ 5-Fluor methobromid 2-Thienyl 5-Fluor 8 $3\alpha-(6,7-Dehydro)-tropanyl$ methobromid 9 3α-Tropanyl-methobromid 2-Thienyl 5-Fluor 10 3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-2-(5-Fluor)methobromid thienyl 5-Fluor 11 $3\alpha-(6,7-Dehydro)-tropanyl-$ 2-(5-Fluor)methobromid thienyl 5-Fluor 2-(5-Fluor)-12 3α-Tropanyl-methobromid thienyl 5-Fluor

Tabelle XVI

Verbindungen der Formel



Nr. A

R₂

Fp.[°🤈

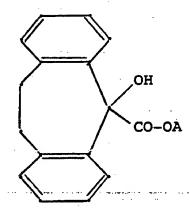
	·	
1.	$3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl$	Phenyl
	methobromid	
2	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl	Phenyl
	methobromid	
3	3α-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl	3-Thienyl
٠.	methobromid	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
4	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl	3-Thienyl
	methobromid	
5	3α-Tropanyl	3-Thienyl
	methobromid	
6	3α-(N-Methyl)-granatanyl	3-Thienyl
	methobromid	

COLUMN TO A STATE OF

WARTER STOP

Tabelle XVII

Verbindungen der Formel



Nr.

11 7 F. 14 14

A

Fp.[°C]

ភភ កាល់ទីឡាក

- 1 3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid
- 2 3α-Tropanyl-methobromid
- 3 3α-(6,7-Dehydro)-tropanylmethobromid
- 4 3α-(N-B-Fluorethyl)-nortropanylmethobromid
- 5 3α-Tropanyl-β-fluorethobromid
- 6 3α-(N-Isopropyl)-granatanylmethobromid
- 7 3α-(N-Isopropyl)-nortropanylmethobromid
- 8 3α-(6B,7B-Epoxy)-N-isopropylnortropanyl-methobromid
- 9 3α-(6β,7β-Epoxy)-N-ethylnortropanyl-methobromid
- 10 3α-(N-Ethyl)-nortropanylmethobromid
- 11 3α-(N-Methyl)-granatanylmethobromid

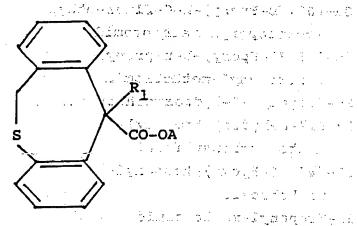
Fp.[°C]

Nr.

	·
12	$3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-N-B-fluor-ethyl$
	-nortropanyl-methobromid
13	$3\alpha-(6B,7B-Epoxy)-N-n-propyl-$
	nortropanyl-methobromid
14	3α -Tropanyl-ß-hydroxyethobromid
15	$3\alpha(6,7-Dehydro)-tropanyl-$
	metho-methansulfonat
16	3B-(6B,7B-Epoxy)-tropanyl-
	methobromid
17	3B-Tropanyl-methobromid
18	3B-(6,7-Dehydro)-tropanyl-
	methobromid

Tabelle XVIII

Verbindungen der Formel



Nr. A Fp.[°C]

1	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl methobromid	OH
2	<pre>3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl methobromid</pre>	ОН
3	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl methobromid	Methyl
4	<pre>3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl methobromid</pre>	Methyl
5	3α-Tropanyl methobromid	H
6	<pre>3α-(N-Ethyl)-nortropanyl methobromid</pre>	H

,甲氧烷基联合

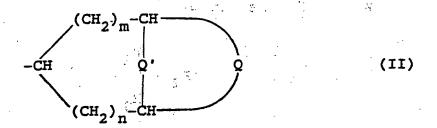
Patentansprüche

1. Die neuen Verbindungen der Formel

$$\mathbf{A} = \mathbf{O} = \mathbf{CO} = \mathbf{Z} \tag{1}$$

in de

A für die Gruppe



steht, worin

m 0, 1 oder 2,

n 1 oder 2 bedeuten und m + n 3 sind,

und

Q' die Gruppe =NR, die Gruppe =NRR' oder die Gruppe CH_2 darstellt, wobei R einen ggf. halogen- oder hydroxysubstituierten $\mathrm{C}_1\mathrm{-C}_4\mathrm{-Alkylrest}$, R' einen $\mathrm{C}_1\mathrm{-C}_4\mathrm{-Alkylrest}$ bedeutet und R und R' gemeinsam auch einen $\mathrm{C}_4\mathrm{-C}_6\mathrm{-Alkylenrest}$ bilden

SANDER STORY

können, und wobei im Falle der Quartärverbindungen der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions gegenübersteht (X^O),

und

- Q" die gleiche Bedeutung wie Q' hat, ausgenommen CH₂, mit der Maßgabe, daß Q dann für -CH₂-Q"-(CH₂)_p- steht, wenn Q' CH₂ bedeutet,
- Z für die Gruppe

$$R_2 - C - (III)$$

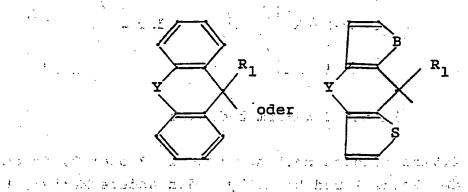
steht, worin

- R₁ H, OH, CH₂OH, C₁-C₄-Alkyl oder
 C₁-C₄-Alkoxy,
- R₂ und R₃, die gleich oder verschieden sein können und von denen eines auch H sein kann,
- (a) Phenyl, Furyl, einen mit Thienyl isoelektronischen aromatischen Rest, C5-C7-Cycloalkyl, Pyridyl, C5-C7-Cycloalkenyl oder, insbesondere, wenn m gleich O und/oder Q gleich -CH2-Q"-(CH2)p ist, auch Thienyl,
 - (b) einen gegebenenfalls
 sauerstoffunterbrochenen aliphatischen
 Rest mit bis zu 20 C-Atomen, einen

A man in military on high of a some own in a larger \$.

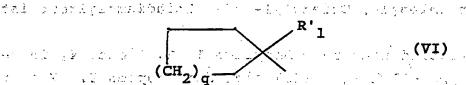
phenyl-, phenoxy-, thienyl-, furyl-, C5-C7-cycloalkyl- oder fluorsubstituierten C1-C6-Alkylrest bedeutet,

(c) die gesamte Gruppe III auch für einen tricyclischen Rest der Formel



(IA)

oder einen Rest der Formel



darstellen kann, wobei B S oder CH=CH,
R'1 das gleiche wie R1 und zusätzlich
Phenyl, Thienyl, Furyl, Thiazolyl,
Thiadiazolyl oder Methoxyphenyl, Y eine
Einfachbindung, ein O-oder S-Atom oder eine
der Gruppen -CH2-, -CH2-CH2-,
-CH=CH-, -OCH2- oder -S-CH2 und q 1, 2
oder 3 repräsentiert.

II WE FAR

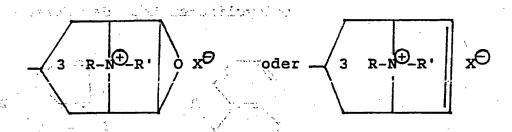
PROPERTY OF

医异类性 热密热度 医医多甲基

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in denen R₁ OH, CH₃ oder CH₂OH bedeutet.

ភាពការដល់សាស់ស្រួយស្រែង។ ២៤៦

3. Verbindungen nach Ansprüch I oder 2, in denen A eine Gruppe der Formel



in der 3 a-Form bedeutet.

ស្រាស្ត្រស្តីដី ១០១៦ ខាមី ទទួលស្គារ ១០១៩៩កុខ្ទុសភិស

- 4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, in denen einer der Reste R und R' Methyl, der andere Methyl, Ethyl, n-Propyl oder i-Propyl bedeutet.
- 5. Verbindungen nach Ampruch 1, 2, 3 oder 4, in denen R₂ ein Thienyl-, Thiazolyl- oder Thiadiazolylrest ist.
- 6. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, in denen die Gruppe $-CR_1R_2R_3$ (III) eine der Gruppen IV, V oder VI bedeutet.
- 7. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 6, neben üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

The second second second second

8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 6 bei der Herstellung von anticholinergen Arzneimitteln.

omini Alba di Williams

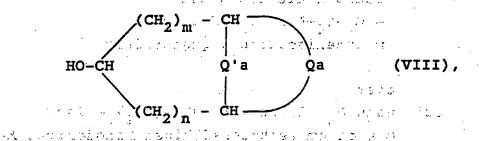
が構造しているからから Tooking Control Manager Profit

សត្វា (ស្គ្រា ខេត្ត ស្រាវាទៅ (ស្រាវាទីស្សា សាម័យ ស្រាកា **និង្គា**វា ស្រាកា **និង**ស្រាស្តា

- 9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 6 zur Behandlung von Atemwegserkrankungen und Sinusbradykardien.
- 10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Ansprüch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) einen Ester der Formel (VII),

the control of the second seco

worin Z die obige Bedeutung hat und R" für einen C_1-C_4 -Alkylrest, vorzugsweise für Methyl oder Ethyl steht, mit einem Aminoalkohol der Formel



worin m und n die obige Bedeutung haben, Q'a NR' oder NH bedeutet, Q_a die gleiche Bedeutung wie Q hat, mit der Einschränkung, daß im Fall Q_a gleich $-CH_2-Q^*-(CH_2)_p-Q^*$ nur NR' bedeutet,

und worin die OH-Gruppe sich in α- oder B-Stellung befindet, in Gegenwart eines üblichen Umesterungskatalysators umestert

oder

b) ein reaktionsfähiges Derivat (R'" leicht abspaltbare Gruppe)

$$Z - CO - OR$$
" (IX)

* 1515 5

1.00

可知的 医原门内

der Säure Z-CO-OH, insbesondere ein Säurechlorid
oder Imidazolid, mit einem Alkohol der Formel
VIII, gegebenenfalls im Überschuß oder in
Gegenwart eines tertiären Amins wie Triethylamin
umsetzt, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls

aa) wenn Q'a NR' bedeutet, mit einem
reaktionsfähigen Monoderivat X-R eines
entsprechenden Alkans (X = Abgangsgruppe)
quaterniert

Mind of the was graphed to paying A. A. G. C. .

tar a la codertada a sesta a los colores dispositiva

bb) wenn Q'a NH bedeutet, mit einem endständig
disubstituierten Alkan
X-(C₄-C₆-Alkylen)-X ohne
Zwischenisolierung quaterniert

oder.

cc) wenn Q_a gleich -CH₂-NR'-(CH₂)_p- ist, mit einem reaktionsfähigen Monoderivat X-R quaterniert.

្រុសពី សំ សំ ស្រុសស្រាស់ ស្រុសស្រាធិត្តស្វា

TO GO THE BOOK OF SERVICE

rodinaže ti i i ki i boziri kreti i naodelje i pod potrebe i najv

the proless on a refer a spider, will a season allows

ត្រាប់ ប្រធិប្បធាន នៃ ស្រាស្ត្រី គប់ធី ស្ត្រី ស្រាស្ត្រីសមាស់ចំនួន មាន ២៤២០ ប្រធាន សមាស្ត្រី សាសា និស្សា សមាស្ត្រី ស្រីស្ត្រី ស្រាស្ត្រីស្ត្រី ស្រុស្សា ២ ទំនាំ ស

នេះការណ៍ពេលម៉ែកព្រះ ប្រជាពលរបស់ ប្រជាពលរបស់ ប្រជាពលរបស់ ប្រជាពលរបស់ ប្រជាពលរបស់

INTERNATIONAL SEARCH REPORT International Application No PCT/EP92/00489 I. CLASSIFICATI N F SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC CO7D 451/10 CO7D 451/14 A61K 31/46 II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched 7 Classification System Classification Symbols Int.Cl⁵ CO7D 451/00 Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of Document, 11 with indication, where appropriate, of the relevant passages 12 X DE, A, 2540633 (C.H. BOEHRINGER SOHN) 1,2,7 28 April 1977, see the whole document X EP, A, 0128437 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 1,2,7,8 19 December 1984, see the whole document X Acta Chemica Scandinavica, volume 24, No. 5, 1970, (Copenhagen, DK), K. NYBERG et al.: "Investigations of dithienylglycolic esters. I. Preparation of methylyl dithienylglycolates. Magnetically nonequivalent protons in dithienylglycolates", pages 1590-1596. see page 1595 X Arzneimittelforschung, volume 17, No. 6, 1967, (Aulendorf, DE), H. BERTHOLDT et al.: "Uber Azoniaspiro-Verbindungen", pages 719-726, see page 722 X DE, A, 2026661 (C.H. BOEHRINGER SOHN) 1,2,7,8

•	Special	categories	of	cited	documents:	10
---	---------	------------	----	-------	------------	----

X

- document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- earlier document but published on or after the international filing date
- document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- document referring to an oral disclosure, use, exhibition or
- document published prior to the international filing date but
- later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

1,2,7

- document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family
IV. CERTIFICATION	
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
12 May 1992 (12.05.92)	10 August 1992 (10.08.92)
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer
European Patent Office	

16 December 1971, see the whole document

DE, A, 1770183 (EGYESÜLT GYOGYSZER ES TAPSZERGYAR)

		SIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FR M THE SECOND SHI on of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
Category *	Citatio	A Of LOCUMENT, With REGISTERY WHOLE SPECIAL SP	1
į		- 23 September 1971,	7.4
. 71, ,424 8		see the whole document	
X !	US,	, A, 3145211 (STERLING DRUG INC.)	1,2,7
		18 August 1964,	
	•	see the whole document	
X		A, 2208649 (SYNTHELABO) 28 June 1974,	1,7,8
٨	rr,	see the whole document	1,,,,,
	lave in our	Jee the more assuments	
χ	FR,	A, 2168881 (SYNTHELABO) 7 September 1973,	1,7,8
	·	see the whole document	
Action 4. ' value amounting			1,7
X	". US,	A, 2753288 (THE UPJOHN CO.) 3 July 1956,	1,/
		see the whole document	
. X :	FD	A, 3228 (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 5 April 1965	1,7
^ 1	,	see example 8	
•	r (*	The state of the s	_
X	DE,	A, 1620077 (N. V. KONINKLIJKE	1,7
		PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN) 12 February 1970,	
,	?	see the whole document	
χ	uoľ.	rnal of the Chemical Society, 1957,	1,7
Λ ;	oou	(Cambridge, US), R. FOSTER et al .: "Further	
		new tropine derivatives", pages 3575-3578,	
		see page 3576	
_ 1	-	AAOZAC (DOFUDINCED INCELUEIM VC)	
E	EP,	A, 418716 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 27 March 1991,	
i	î	see the whole document	
i		337 kg militaga ti ili kan maran kan kan ka kan maran ka	
i			
			·]:
• •	12 to 2 m	The state of the s	
:	."	and the second of a finite products the	
		The propriet of the second of the control of the co	
	2 h :	and the second of the second o	
0217 5	April 14. Teles	and the state of t	to the second second
3 30	andaren eta alba. Granta arranta	e general de la compressa permanente de la compressa de la compressa de la compressa de la compressa de la comp La compressa de la compressa d La compressa de la compressa d	grafensters in
trode ear		Manager and the second of the	or Mark
int terms.	wigo la 151 tipol.	the state of the s	
## 19569 ## ###	t terminin sayî Gerîyelên basî	And the second of the second o	· • • • • • • • • • • • • • • • • • • •
40 (50 m)	to few to the least of the second of the sec	o librario di Librario di Anglia di Paris, di	. 15° v 25°
i			to a management of the second
		AND RESIDENCE OF STREET STREET, AND RESIDENCE OF STREET OF STREET, AND ASSESSMENT OF STREET OF STREET, AND ASSESSMENT OF STREET, AND ASSESSMENT OF STREET,	. The security of the second of
************		Section with a second control of the second	
•			
	* * * ·		
		and the second s	
	and the second of the second o	- The second	

FURTHER INFORMATION C NTINUED FR M THE SECOND SHEET	
	7 7a jost 1 1 15 7 18 5 1 17 24 185
្រុម ស្រី ខ្លាំ និង ស្រី ស្រី ២០៤ មានមួយប្រើបាន ប្រើប្រើប្រើប្រើប្រើប្រើប្រើប្រើប្រើប្រើ	1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1,
[] [] () () () () () () () () () (1
V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND LINSEARCHARLE :	<u> </u>
	·
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for	
1. Claim numbers 1-10 because they relate to subject matter not required to be searched by this Auth	ority, namely:
	1 7
see attached sheet.	
see abbasiled silect.	
3. Claim numbers, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the sect PCT Rule 6.4(a).	ond and third sentences of
VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING 2	•
The state of the s	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:	
As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report co of the international application.	vers all searchable claims
2. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international those claims of the International application for which fees were paid, specifically claims:	search report covers only
3. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:	rch report is restricted to
As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Se invite payment of any additional fee.	arching Authority did not
Remark on Protest	
The additional search fees were accompanied by applicant's protest.	
No protest accompanied the payment of additional search fees.	

It may be expected of the applicant that he know, at least to a certain extent, his own applications and that he limit the scope of the claims accordingly. This does not seem to be the case here. The definition of the substituents R_1 , R_2 and R_3 is too broad: the search gave too many relevant documents and therefore the search report is not to be taken as complete.

and the second of the second o

ମଧ୍ୟର ଜନ ଓ ଜନ୍ମ ପ୍ରତ୍ୟୁ ଓ ୧୯୮୬ ଓ ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୩୩ ଓ ଅଟେ ଅଟେ ଅଟି ଓ ଅଟେ ଅଟି ଅଧିକ ଓ ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ - ୧୯୮୬ ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭ - ୧୯୮୭

ు కుర్వారు. ఇంటు ఇంటు అందిన కముమాయుడు కాజ్రోనికి కుర్వారు కార్వికి మైద్రికి కోట్లు అనికారు. ఈ కిరిమింగోక అందిన మూ

Fig. 8 (1987) Fig. (1987) Burger Lie (1987) Burger Lie (1987) Fig. 6 (1987) Fig. (1987) Fi

egygg of slienwooder a service of the company of th

Suppression of the state of the

en a soled recie, et entrepe son ou en la la company de la

and the first transfer to consider the second of the secon

en de la companya de la co

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9200489

SA 56969

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 05/03/92

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent fan member(s		Publication
		,		en en mer en
DE-A- 2540633	28-04-77		353428	12-11-79
	,		506286	20-12-79
			762976	16 - 03-78
			846104	10-03-77
			079733	17-06-80
			621349	30-01-81
* *	\$7.77 See 18 18 18 18 18 18 18 18 18 18 18 18 18		323387	08-04-77
	the second of the second		517086	12-07-78
	•		390597	23-07-87
<u>.</u>			036693 -	22-03-77
	*		052155 🕾	12-11-86
-			423416	15-02-88
Str. color of the ways.			005983 🗥	12-01-87
		" JP-B- 62	033232	- 20-07-87
Ala a say	n-4 T	LU-A-	75781	12-05-78
	and the second second		610063	··· 15-03-77 ··
			428472	04-07-83
			510070	13-03-77
9 · ·		US-A- 41	042700	16-08-77
EP-A- 0128437	10_12_04	DC_4_ 2		06 10 04
EP-W- 015049/	19-12-84		320138	06-12-84
The war was a second of the second	en e		169527	07-04-88
			006687 549021	14-01-85
		4; , TATOU)49UZI :	22-10-85
DE-A- 2026661	16-12-71	AT-A,B	316020	15-05-74
The state of the s	Sanda e la serie desemble que		306258	15-02-73
			767958	01-12-71
•		CA-A-	69183	10-06-75
		CH-A- 5	61720	15-05-75
		CH-A- 5	68318	31-10-75
			.00713	24-03-72
	•	GB-A- 13	51526	01-05-74
		NL-A- 71	.07473	03-12-71
	•		86676	16-08-76
			03523	21-11-72
		US-A- 37	43735	03-07-73
DE-A- 1770183	23-09-71	BE-A- 7	13629	14-10-68
• ••			ė	
	*			

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9200489

SA 56969

This armex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 05/08/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family Publication member(s)
DE-A-1770183	No. 100 Company Compan	CH-A- 500986 31-12-70 FR-A- 1562433 04-04-69 GB-A- 1223130 24-02-71 NL-A- 6805130 14-10-68 NL-A- 7214876 26-02-73
US-A- 3145211		None
FR-A- 2208649	28-06-74	None
FR-A- 2168881	07-09-73	None
US-A- 2753288		None
FR-A- 3228		None
DE-A-1620077	ere (n. 1945). Grande (n. 1945). Grande (n. 1945).	BE-A- 671433 26-04-66 FR-M- 6669 03-02-69 FR-A- 1553663 17-01-69 GB-A- 1107036 NL-A- 6513732 02-05-66 US-A- 3349093
EP-A- 418716	27-03-91	DE-A- 3931041 28-03-91 AU-A- 6431890 18-04-91 WO-A- 9104252 04-04-91
A STATE OF THE STATE OF	m i de e a a regional per e i de la como de l La como de la como dela como dela como de la como de	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

the state of the s	family N.A.		EP 92/00489
		en Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)	e Silvin Greefery (2007) To Silvin
. Nach der Internationalen Paten Int. Cl. 5	aklassifikation (IPC) oder nach der nationale C 07 D 451/10 C C	n-Klassifikation und der IPC 7 D 451/14 A-61-K-31	/46
II. RECHERCHIERTE SACHG	ERIETE		
	Recherchierter	Mindestortifstoff 7	·
Klassifikationssytem		Klassifikationssymbole	
Int.Cl.5	C 07 D 451/00	241 V. La Fe	
i '			
	Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff unter die recherchier	gehörende Veröffentlichungen, soweit diese en Sachgebiete fallen ⁸	
·\$.*			
III. EINSCHLAGIGE VEROFF	ENTLICHUNGEN 9		
Art.º Kennzeichnung d	er Veröffentlichung 11., soweit erforderlich un	ter Angabe der maßgeblichen Teile 12	Betr. Anspruch Nr. 13
	2540633 (C.H. BÓEHRINGI pril 1977, siehe das gar		1,2,7
X EP,A, KG) 1	0128437 (BOEHRINGER INC 9. Dezember 1984, siehe	GELHEIM das ĝanze Dokument	1,2,7,8
(Cope "Inve Prepa Magne dithic Seite	Chemica Scandinavica, Banhagen, DK), K. NYBERGestigations of dithienylogration of methylyl dithitically nonequivalent prendity of the series o	et al.: glycolic esters. I. lenylglycolates. otons in 1590-1596, siehe	1 X (
(Aule:	imittelforschung, Band 1 ndorf, DE), H. BERTHOLDI aspiro-Verbindungen", Se 722	et al.: "Uber	. I
"A" Veröffentlichung, die der definiert, aber nicht als i "E" älteres Dokument, das je tionalen Anmeldedatum "L" Veröffentlichung, die gee zweifelhaft erscheinen zu fentlichungsdatum einer i nannten Veröffentlichung anderen besonderen Grun "O" Veröffentlichung, die sie eine Benutzung, eine An- bezieht "P" Veröffentlichung, die vor	ngegebenen Veröffentlichungen 10: n allgemeinen Stand der Technik besonders bedeutsam anzusehen ist doch erst am oder nach dem interna- veröffentlicht worden ist ignet ist, einen Prioritätsanspruch lassen, oder durch die das Veröf- anderen im Racherchembericht ge- belegt werden soll oder die aus einem ist angegeben ist (wie ausgefuhrt) h auf eine mündliche Offenbarung, sstellung oder andere Maßnahmen dem internationalen Anmeideda- spruchten Prioritätsdatum veröffent-	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem in meidedatum oder dem Prioritätsdatum ver ist und mit der Anmeidung alcht koliidiert Verständnis des der Erfindung zugrundelle oder der ihr zugrundellegenden Theorie au "Veröffentlichung von besonderer Bedeutun te Erfindung kann nicht als neu oder auf keit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutun te Erfindung kann nicht als auf erfinderist ruhend betrachtet werden, wenn die Veröffelner oder menreren anderen Veröffentlich gorie in Verbindung gebracht wird und die einen Fachmann naheilegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derseiben F	offentlicht worden , sondern nur zum genden Prinzips gegeben ist g; die beanspruch erfinderischer Tätig- g; die beanspruch cher Tätigkeit be- entlichung mit ungen dieser Kate- se Verbindung für
IV. BESCHEINIGUNG			
Datum des Abschlusses der intern	ationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherc	henberichts
12-05-	1992	1 0. 0	8. 92
Internationale Recherchenbekörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bedienst	eten
EUROPA	ISCHES PATENTAMT	VAN BIJLEN H.	

DINIO CITY I C	GE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)	3-7
Art o	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
AR SAN	velimeter manife and	ē
SCHOOLS CONTRACTOR	DE,A,2026661 (C.H. BOEHRINGER SOHN) 16. Dezember 1971, siehe das ganze Dokument	1,2,7,8
e y Mariamente y articles y	DE,A,1770183 (EGYESÜLT GYOGYSZER ES TAPSZERGYAR) 23. September 1971, siehe das ganze Dokument	1,2,7
CONTRACTOR OF THE CONTRACTOR O	US,A,3145211 (STERLING DRUG INC.) 18. August 1964, siehe das ganze Dokument	1,2,7
	FR,A,2208649 (SYNTHELABO) 28. Juni 1974, siehe das ganze Dokument	1,7,8
The second secon	FR,A,2168881 (SYNTHELABO) 7. September 1973, siehe das ganze Dokument	1,7,8
(3,1)	US,A,2753288 (THE UPJOHN CO.) 3. Juli 1956, siehe das ganze Dokument	1,7
	FR,A, 3228 (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 5. April 1965, siehe Beispiel 8	1,7
	DE,A,1620077 (N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN) 12. Februar 1970, siehe das ganze Dokument	1,7
	Journal of the Chemical Society, 1957, (Cambridge, US), R. FOSTER et al.: "Further new tropine derivatives", Seiten 3575-3578, siehe Seite 3576	1,7
	EP,A, 418716 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 27. März 1991, siehe das ganze Dokument	
and a substitution of the	Andrew Commence of the Commenc	And Andrew
ed of the page of	The Cartin and Audit Graff of Auril 1987 to the Cartin of Auril 1989 to the Cartin of	att Na
The second of the second	The first section of the second of the secon	en v.
That is to	NAME OF THE CONTROL O	THE STATE OF THE S
THE CANADA SECUL	126 .	
		THE DESCRIPTION OF THE PROPERTY OF THE PROPERT
	Control of the Contro	1

Internationales Aktenzeichen

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP_92/00489

				te Ansprüche kein Recher		ルグ もってき 5 ~ 西海****・ - *
	•	ti ilare marie ila La		er grade		or to the to per a to
X 4	Ansprüche Nr. 1- veil Sie sich auf Ge	-10 egenstände bezieher	a, zu deren Recherc	he die Behörde nicht verpf	lichtet ist, nämlich	The same of the second of the
s sc	ollte vom Ar	nmelder erwa	arte werden	können, dass er,	, zumindest	
				ennt und die Bro		
				Dieses scheint		
ıe L	Definition (ier-Substitu	ienten K ₁ , K	und R ₃ ist zu der Recherchent	preit: die	kecnerche ergab
&	veil sie sich auf Tei laß eine sinnvolle i	le der international nternationale Rech	en Anmeldung bezi erche nicht durchte	ehen, die den vorgeschrieb ührt werden kann, nämlic	enen Anforderunge: h	l'iô wenig entsprechen,
_			7.		-	
	- Tr. 6 7 1 1 1 1	100 100		•	•	
	* ************************************					
	ng transport		** _{/*3} = }:			
٦,	insprüche Nr.		id a firm			
⊸ ∵	reil es sich dabei u	m abhängige Anspr	üche händelt, die ni	cht entsprechend Satz 2 w	nd 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
	•			•		:
II B	emerkungen bei	mangeinder Einh	eitlichkeit der Erf	indung (Fortsetzung vor	Punkt 2 auf Blat	t 1)
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		and dies in	ernationale Anmeldung me	hrere Britischensen	mehāle
Ivet IM	motives receiverence	moenorus use teach	SECRETARY CHESE HIS	niteriotisic caminicanis in	mere izinieangen	
			91		,	!
			The same			
	v ,		·			•
		areas manifesting	Same and the same of the same of	Hiter super a s	S - 1 3 3 4 4 4 4 4 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 4 1 1 4 1 4 1 4 1 4 1 1 4	e de la compa
	18-21					
_] <u>P</u>	a der Anmelder al	le erforderlichen zu	ısätzlichen Recherch	engebühren rechtzeitig en Ansprüche der internation	trichtet hat, erstreck slen Anmeldung	t sich dieser
111	ici iiadonate Kecile	n excuter with action	To 1 charge outer our ore			
			5 1 C 11			
– zu	urätzliche Recherci	hengebühr gerechtf	e die Recherche ohn ertigt hätte, hat die	ne einen Arbeitsaufwand di Internationale Recherchen	irchgeführt werden behörde nicht zur 2	konnte, der eine ahlung einer solchen
G	ebühr aufgeforder	L				
_						
Ū				n Recherchengebühren rec	hronisia antoichtas h	; er eestreckt sich dieser
_		erchenbericht nur w	uf die Ansprüche de	er internationalen Anmeldu	ng, für die Gebühre	n entrichtet worden
] D in	ternationale Reche					
] D in	ternationale Reche nd, nämlich auf die	Anspruche Nr.	- 19 Jan Section 1			
] D in	ternationale Reche	Anspruces Nr.				<u>;</u>
] D in	ternationale Reche nd, nämlich auf die	Anspruces Nr.	A STA	i ·		
] D in	ternationale Reche nd, nämlich auf die	Anspruche Nr.	2	· ·		# : :
D in siz	ternationale Reche nd, namlich auf die			:		
D in sin	ternationale Reche nd, nämlich auf die	ie erforderlichen zu	sätzlichen Recherch	engebühren nicht rechtzei	tig entrichtet. Der is	nternationale Recher-
D in siz	ternationale Reche nd, namiich auf die er Anmelder hat dienbericht beschrär	ie erforderlichen zu nkt sich daher auf d	sätzlichen Recherch lie in den Ansprüch	en zuerst erwähnte Erfind	tig entrichtet. Der i ing; diese ist in folg	nternationale Recher- enden Ansprüchen er-
D in siz	ternationale Reche nd, nämlich auf die er Anmelder hat die enbericht beschrär	ie erforderlichen zu	sätzlichen Recherch lie in den Ansprüch	engebühren nicht rechtzei en zuerst erwähnte Erfind	tig entrichtet. Der i ing; diese ist in folg	nternationale Recher- enden Ansprüchen er-
D in siz	ternationale Reche nd, namiich auf die er Anmelder hat dienbericht beschrär	ie erforderlichen zu nkt sich daher auf d	sätzlichen Recherch lie in den Ansprüch	en zuerst erwähnte Erfind	tig entrichtet. Der i Ing; diese ist in folg	nternationale Recher- enden Ansprüchen er-
D in siz	ternationale Reche nd, namiich auf die er Anmelder hat dienbericht beschrär	ie erforderlichen zu nkt sich daher auf d	sätzlichen Recherch lie in den Ansprüch	en zuerst erwähnte Erfind	tig entrichtet. Der i ing; diese ist in folg	nternationale Recher- enden Ansprüchen er-
D in siz	ternationale Reche nd, namiich auf die er Anmelder hat dienbericht beschrär	ie erforderlichen zu nkt sich daher auf d	sätzlichen Recherch lie in den Ansprüch	en zuerst erwähnte Erfind	tig entrichtet. Der i Ing; diese ist in folg	nternationale Recher- enden Ansprüchen er-
Dinin sin	ternationale Reche nd, namiich auf die er Anmelder hat dienbericht beschrär	ie erforderlichen zu nkt sich daher auf d	lie in den Ansprüch	en zuerst erwähnte Erfind	ing; diese ist in folg	enden Anspruchen er-

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT TIBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

PART "

EP 9200489

SA- 56969 ·

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 05/08/92 Diese Angaben diesen aur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichun
	មុខ ប្រក្នុង នៅនិង <u>អ</u> ាសា នេះ នេះ	3 A, T, 3 \ \ \	12-11-79
DE-A- 2540633	28-04-77	AT-B- 353428 AU-B- 506286	20-12-79
	COMPANIES AND ROSE TO ASS	AU-A- 1762976	16-03-78
•	,	BE-A- 846104	10-03-77
	·	CA-A- 1079733	17-06-80
		CH-A- 621349	30-01-81
	•	FR-A,B 2323387	08-04-77
bing artist	Sec	GB-A- 1517086	12-07-78
		JP-C- 1390597 JP-A- 52036693	23-07-87 22-03-77
the second of the second of the second	man and the second of the seco	JP-A- 52036693 JP-B- 61052155	12-11-86
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		JP-C- 1423416	15-02-88
A table to the second of the s	many of approximate the single	JP-A- 62005983	12-01-87
the to the property	on the first transfer with the first transfer of the first transfe	JP-B- 62033232	20-07-87
		LU-A- 75781	12-05-78
		NL-A- 7610063	15-03-77
		SE-B- 428472	04-07-83
		SE-A- 7610070 US-A- 4042700	13-03-77 16-08-77
	 19-12-84	DE-A- 3320138	06-12-84
EP-A- 0128437	ाका क्षेत्रिक राज्ञिका क्षरण गिर्दाकोर स्थान		07-04-88
application to	দার ১৯৯% সিংগ্রিক হৈছে । এই প্রিক্তি । ১	JP-A- 160006687	14-01-85
		US-A- 4549021	22-10-85
DE-A- 2026661	16-12-71	ATA, B. 316UZU	15-05-74
		AT-A,B 306258 BE-A- 767958	15-02-73 01-12-71
		BE-A- 767958 CA-A- 969183	10-06-75
ek charatikan jula bera e jedan	in the street of the state and	CH-A- 561720	15-05-75
eria, den ir pakas et ir i	par leselul mis excursión en una	CH-A- 568318	31-10-75
		FR-A,B 2100713	24-03-72
		GB-A- 1351526	01-05-74
		NL-A- 7107473	03-12-71
		SE-B- 386676 US-A- 3703523	16-08-76 21-11-72
S. Alternation of the Company	y to a significant of the	US-A- 3703523 	03-07-73
unter Side Spaint s			
DE-A- 1770183	23-09-71	BE-A- 713629	14-10-68
		•	

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9200489

SA 56969

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 05/08/92

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichun	
DE-A- 1770183		CH-A- FR-A- GB-A- NL-A- NL-A-	500986 1562433 1223130 6805130 7214876	31-12-70 04-04-69 24-02-71 14-10-68 26-02-73	
US-A- 3145211	·	Keine			
FR-A- 2208649	28-06-74	Keine			
FR-A- 2168881	07-09-73	Keine			
US-A- 2753288		Keine			
FR-A- 3228	3	Keine			
DE-A- 1620077	12-02-70	BE-A- FR-M- FR-A- GB-A- NL-A- US-A-	671433 6669 1553663 1107036 6513732 3349093	26-04-66 03-02-69 17-01-69 02-05-66	
EP-A- 418716	27-03-91	DE-A- AU-A- WO-A-	3931041 6431890 9104252	28-03-91 18-04-91 04-04-91	



Creation date: 01-24-2004

Indexing Officer: ADOWNING - ANTONIO DOWNING

Team: OIPEBackFileIndexing

Dossier: 09965766

Legal Date: 08-30-2002

No.	Doccode	Number of pages
1	FOR	10
2	FOR	26
3	FOR	90
4	FOR	124
5	NPL	4
6	NPL	10
7	NPL	2
8	NPL	2

Total	number	of	pages:	268
-------	--------	----	--------	-----

Remarks:

Order of re-scan issued on